

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



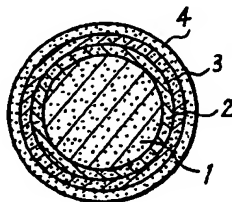
B14

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|   |    |  |
|---|----|--|
| (51) 国際特許分類 <sup>5</sup><br>A61K 9/28, 9/52, 31/375   | A1 | (11) 国際公開番号<br>WO 90/13286<br><br>(43) 国際公開日<br>1990年11月15日 (15. 11. 1990) |
| (21) 国際出願番号 POT/JP90/00596<br>(22) 国際出願日 1990年5月10日 (10. 05. 90)<br><br>(30) 優先権データ<br>特願平1/116086 1989年5月11日 (11. 05. 89) JP<br><br>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br>中外製薬株式会社<br>(OHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]<br>〒115 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo, (JP)<br>(72) 発明者; および<br>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)<br>幾島平二 (IKUSHIMA, Heiji) [JP/JP]<br>〒333 埼玉県川口市戸塚駅11番8号 Saitama, (JP)<br>(74) 代理人<br>弁理士 湯浅恭三, 外 (YUASA, Kyoze et al.)<br>〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区<br>湯浅・原法律特許事務所 Tokyo, (JP)<br><br>(81) 指定国<br>AT (欧州特許), BE (欧州特許), OA, OH (欧州特許),<br>+ DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許),<br>GB (欧州特許), IT (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許),<br>US.<br><br>添付公開書類 国際調査報告書 |    |  |

(54) Title: ORAL PREPARATION WHICH CAN BE RELEASED AT SUITABLE REGION IN INTESTINE

(54) 発明の名称 腸内適所放出経口製剤



## (57) Abstract

An oral preparation composed of a core comprising a principal agent and a pharmaceutically acceptable filler; the first layer covering the core, which comprises an enteric or water-soluble component and may optionally contain an insoluble component; the second layer covering the first layer, which comprises a nonenteric component which dissolves by reacting with at least one component of the core; and the third layer covering the second layer, which comprises an enteric component. This preparation will not release the principal agent until it reaches a desired region in an intestine and it can release the agent at a controllable rate once it reaches that region. Thus it can be effectively used in administering a principal agent having an absorption specificity at a particular region in the intestine or treating a disease at a particular region in the intestine.

+ 追って通知があるまで、出願日が1990年10月3日より前の国際出願におけるDEの指定は、先のドイツ民主共和国の領域を除く、ドイツ連邦共和国の領域において有効である。

## (57) 要約

主薬成分および薬学的に許容しうる賦形剤からなる核(core)；腸溶性または水溶性成分からなり不溶性成分を含んでいてもよい、核を覆う第一層；核内の1以上の成分と反応して溶解する非腸溶性成分からなる、第一層を覆う第二層；および腸溶性成分からなる、第二層を覆う第三層からなることを特徴とする腸内適所放出経口製剤を開示する。本発明の製剤は、腸内の所望の部位に到達するまで主薬成分を放出せず、しかも、到達後の主薬成分の放出速度を調節することができる点に特徴がある。従って、本発明の製剤は腸内の特定の部位に吸収特異性を有する主薬成分の投与や、腸内の特定の部位における疾患の治療に特に有効である。

### 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

|              |                |           |
|--------------|----------------|-----------|
| AT オーストリア    | ES スペイン        | MG マダガスカル |
| AU オーストラリア   | FI フィンランド      | ML マリ     |
| BB バルバドス     | FR フランス        | MR モーリタニア |
| BE ベルギー      | GA ガボン         | MW マラウイ   |
| BF ブルキナ・ファソ  | GB イギリス        | NL オランダ   |
| BG ブルガリア     | GR ギリシャ        | NO ノルウェー  |
| BJ ベナン       | HU ハンガリー       | RO ルーマニア  |
| BR ブラジル      | IT イタリア        | SD スーダン   |
| CA カナダ       | JP 日本          | SE スウェーデン |
| CF 中央アフリカ共和国 | KP 朝鮮民主主義人民共和国 | SN セネガル   |
| CG コンゴ       | KR 大韓民国        | SU ソビエト連邦 |
| CH スイス       | LJ リヒテンシュタイン   | TD チャード   |
| CM カメルーン     | LK スリランカ       | TG トーゴ    |
| DE 西ドイツ      | LU ルクセンブルグ     | US 米国     |
| DK デンマーク     | MC モナコ         |           |

## 明 細 書

## 腸 内 適 所 放 出 経 口 製 剤

技 術 分 野

- 本発明は、腸内適所放出経口製剤に関する。より詳細には、
- 5 腸内の特定の部分において薬物を連続的に放出することを可能にした経口製剤の構造に関する。

背 景 技 術

- 経口投与剤は、一般に薬物を胃などにおいて吸収させてできるだけ速やかに薬効を発現させることを目的とする。このため、
- 10 腸内の特定の箇所においてのみ薬物を放出させるようにした経口投与剤の開発研究は従来より殆ど行われていなかった。このため、例えば大腸へ効率的に送達させ放出させることを意図してL-アスコルビン酸含有製剤を経口投与しても、薬物は胃内で分解され小腸で大部分が吸収されてしまうため大腸には殆ど
- 15 到達しないという問題があった。

- 一方、一日1 - 2回の投与で薬物の血中濃度を長時間一定のレベル以上に維持することができる製剤として、徐放性製剤が開発されている。しかし、このような徐放性製剤を用いても、腸内の所望の箇所においてのみ薬物を放出することはできない。
- 20 例えば、大腸において薬物を吸収させることを意図している場合には、服用から大腸に到達するまで空腹時で4 - 5時間を要するため、大腸到達以前に薬物の一部が放出してしまう。しかも、大腸においても薬物は徐々にしか放出されないため薬物の吸収率は極めて低くなり、効率的に薬物を投与することができ
- 25 ない。一方、徐放性製剤以外に直腸からの坐剤や注腸による投

与方法もあるが、これらの方法によっても大腸全般へ薬物を効果的に送り込むことは不可能である。このため従来は、潰瘍性大腸炎治療薬であるサラゾスルファピリジンやブレドニゾンなどを効率良く適所投与する手段がなかった。

## 5 発明の開示

そこで本発明者らは、腸内の所望の箇所に到達するまでは薬物を放出せず、しかも、その箇所に到達後は所望の時間内に全薬物を放出するようにした経口投与剤を開発することを目的として鋭意研究を行った結果、本発明を完成した。

10 本発明の腸内適所放出経口製剤は、

- (a) 主薬成分および薬学的に許容しうる賦形剤からなる核  
(core) ;
  - (b) 腸溶性成分からなる、核を覆う第一層 ;
  - (c) 核内の1以上の成分と反応して溶解する非腸溶性成分から  
15 なる、第一層を覆う第二層 ; および
  - (d) 腸溶性成分からなる、第二層を覆う第三層 ;
- からなることを特徴とする。

## 図面の簡単な説明

第1図は本発明の顆粒剤の構造の一例を示したものである。

20 第2図は本発明の錠剤の構造の一例を示したものである。

第3図は本発明の核の構造の種類を例示したものである。

第4図、第5図および第6図は溶出試験の結果を溶出時間と溶出率との関係で示したグラフである。

## 発明を実施するための最良の形態

25 核は、主薬成分および賦形剤からなる。主薬成分は、腸にお

いて吸収される薬効物質であれば広く使用することができる。  
特に、大腸などの特定部位において効率良く吸収される物質や、  
腸内の疾患治療薬などが効果的に用いられる。

また、核には主薬成分の放出を促進する崩壊剤などが含まれて  
5 いてもよい。

さらに核には、第二層を溶解する添加物質を含ませることが  
できる。この添加物質は主薬成分が第二層を溶解する場合には  
必ずしも必要とされない。しかし、主薬成分に溶解力が全くな  
いか極めて弱い場合、あるいはたとえ強くても量が少ないため  
10 に溶解作用を十分に発現し得ない場合には、添加物質が効果的  
に使用される。添加物質は、第二層の構成成分に応じて適宜選  
択される。例えば、第二層として胃溶性物質を使用し、主薬成  
分としてインドメタシンなどの非酸性物質を用いた場合には、  
有機酸などの水溶性の酸性物質を添加物質として使用すること  
15 ができる。

本発明の製剤の最外殻におたる第三層は、腸溶性物質からなる。  
第三層は、本発明の製剤が経口的に服用された後、胃内にお  
いて内部層が破壊されるのを防ぎ、腸に入ったときにはじめて  
溶解するものでなくてはならない。従って、第三層は胃液によ  
20 って分解せず、しかも腸液によって溶解しうるものであるこ  
とが必要とされる。具体的には、セルロースアセテートフタレ  
ート（CAP）、セルロースプロピオネートフタレート、セルロ  
ースアセテートマレアート、ポリビニルアルコールフタレート、  
スチレン-アクリル酸共重合体、メチルアクリレート・メタク  
25 リル酸共重合体、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキ

シプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP), ヒドロキシ  
シプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS),  
メタクリル酸-メタクリル酸メチル共重合体, メタクリル酸エ  
チル-メタクリル酸メチル-メタクリル酸塩化トリメチルアン  
5 モニウムエチル共重合体, などの合成高分子化合物や下記第一  
層の項で例示される腸溶性成分などの腸溶性コーティング剤と  
して一般に用いられている物質を使用することができる。

第二層は、核内の 1 以上の成分と反応して溶解する非腸溶性  
成分からなる。第二層は、腸内の所定の部位において主薬物質  
10 の放出を開始させ、しかも主薬物質の放出時間を調節するた  
めに設けられているものである。その成分は、非腸溶性であり、  
核内の 1 以上の成分によって溶解するものでなくてはならない。  
具体的には、ポリビニルアセテートジエチルアミノアセテート  
(AEA), ポリビニルアミノアセタール, ジメチルアミノエチ  
15 ルメタクリレート-メチルメタクリレート共重合体, などを使  
用することができる。その中でも、酸性領域 (pH1-5) にお  
いて溶解するが、中性またはアルカリ性領域においては溶解し  
ない物質を用いるのが好ましい。

第一層は、腸溶性又は水溶性成分からなる。第一層は、核と  
20 第二層との間を遮断し、主薬成分の放出開始時間を調節するた  
めに存在するものである。その成分として具体的には、ヒドロ  
キシシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP), ヒドロ  
キシシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート  
(HPMCAS), メタクリル酸-メタクリル酸メチル共重合体,  
25 メタクリル酸エチル-メタクリル酸メチル-メタクリル酸塩化

トリメチルアンモニウムエチル共重合物、セルロースアセテートフタレート (CAP)、セルロースプロピオネートフタレート、セルロースアセテートマレアート、ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルアルコールフタレート、スチレン-アクリル酸共重合物、メチルアクリレート-メタクリル酸共重合物等の腸溶性成分、アセチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース誘導体およびゼラチンなどの天然高分子化合物等の水溶性成分があげられる。又、エチルセルロース (E・C) 等の不溶性成分を加えて放出開始時間を遅らせることもできる。このような不溶性成分は第一層の 0~50% の範囲で加えることができる。

なお、第一層、第二層、第三層のいずれにも、コーティング性および膜形成性を改善するために添加する可塑剤、静電気防止剤などの化合物を添加しうる。

本発明の製剤は腸内に入ると、まず腸液によって第三層が溶解する。しかし、第二層は非腸溶性であるために腸液は第二層を溶解することなく浸潤してゆく、そして、腸液が第一層に到達するとそれによって第一層への浸潤または第一層それ自体の溶解が始まる。第一層への浸潤・溶解によって核と溶液が接触すれば、核内の成分が溶液内を拡散する。そして、核内の添加物質および／または主薬成分が第二層と接触することによって、第二層が溶解し始め、やがて、主薬成分が腸内に放出されることになる。

本発明の製剤の具体的な構造は、このような放出機構に従っ

て所望の部位において主薬成分が放出し得るように設定される。  
例えば、第二層の厚みを変化させることによって、腸液が第一層に到達するまでの時間を調節したり、添加物質などによる溶解に要する時間を調節することができる。また、添加物質と添加物質によって溶解する第二層との組み合わせを適宜選択したり、第二層の成分を変化させることによって、主薬成分の放出速度を調節することもできる。なお、第二層は主薬成分または添加物質によって溶解する前に破壊されない程度の強度を備えていることが要求される。

10       本発明の製剤の各層の被覆量は、顆粒の場合、第一層が核に対して5 - 60重量%、第二層が第一層を被覆した核に対して10 - 30重量%、第三層が第二層および第一層を被覆した核に対して10 - 30重量%とするのが一般的である。また、錠剤またはカプセル剤の場合は、それぞれ素錠重量またはカプセル重量に対して第一層が0.5 - 10%、第二層が0.5 - 10%、  
15       第三層が1 - 10%とするのが一般的である。上述のようにこれらの被覆量は適宜選択することによって、所望の腸内適所放出経口製剤を得ることができる。

核の構造は、上記の機構により主薬成分を放出しうる構造であれば特に制限されない。具体的には、主薬成分と賦形剤からなり添加物質を含まない構造、主薬成分と添加物質が一様かつ均一に存在する構造（第3図A）、主薬成分の中に所定量の添加物質が混合されている構造（第3図B）、主薬成分と添加物質が別々の層に存在する構造、主薬成分からなる層と添加物質  
20       からなる層との間に隔絶層を有する構造（第3図CおよびD）、  
25



主薬成分がカプセル内に入っている構造（第3図E）などが挙げられる。添加物質を用いる場合は、主薬成分と添加物質との反応性などを考慮する必要がある。とくに添加物質が酸性であり、主薬成分が酸性でない場合には第3図B、C、DまたはEなどの構造をとることが好ましい。

本発明の製剤の製造方法は、当業者に知られた一般的な方法でよく、特に制限されるものではない。例えば、核の被覆にあたり、従来から公知のパンコーティング装置、流動コーティング装置、通気乾燥機構を備えた各種装置を使用することができる。またコーティング液も特に制限されず、成膜性を改善するための可塑剤、界面活性剤、高級アルコール類、高級脂肪酸類、グリセリン脂肪酸エステル、水分透過性、水蒸気透過性、光の透過性を調整することを目的とした添加剤、例えばステアリン酸、ポリエチレングリコール、タルク、酸化チタンなど、コーティングの操作性を改善する目的で添加する静電気防止剤、例えばステアリン酸、ポリエチレングリコール類など消泡を目的としたシリコーン樹脂、更に着色を目的とした色素や無機顔料、その他香料などを用いることができる。

本発明の製剤は、腸内の所望の部位に到達するまで主薬成分が放出されず、しかも到達後の主薬成分の放出速度を調節することができる点に主たる特徴がある。従って、本発明の製剤は大腸などの腸内の特定の部位に吸収特異性を有する主薬成分の投与や、腸内の特定部位における疾患の治療に特に有効に用いられる。これによって、従来は不可能または困難であるとされていた薬物投与や疾患治療が有効に行われることが期待される。

例えば、本発明の製剤は、大腸に著しい酸化的环境に由来する大腸ポリープの発生や腺腫、癌化を予防するために還元剤を効果的に投与する手段として本発明は極めて有効である。

以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的かつ詳細に説明するが、本発明の範囲は請求の範囲により定まるものであり、かかる実施例によってなんら制限を受けるものではない。

尚、以下において「部」は重量部を意味する。

〔実施例－１（Ｌ－アスコルビン酸の大腸送達顆粒製剤）〕

Ｌ－アスコルビン酸 7 2 部、結晶セルロース 1 5 部、乳糖 5 部、ステアリン酸 5 部、ヒドロキシプロピルセルロース 1 0 重量部含有する 5 0 % エタノール溶液を、ヒドロキシプロピルセルロースが固形分として 3 部相当量となるように加え練合した。次いで  $\phi$  0.8 mm ネットを装着した円筒式顆粒機により顆粒化し、乾燥した。

得られた乾燥顆粒 3 0 0 部に対し、コーティング液組成として、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-55) 7 部、精製セラック 0.7 部、アセチル化モノグリセライド 0.7 部、塩化メチレン 4 5.8 部、エタノール 4 5.8 部を用いて、常法に従い固形分として 7 5 部相当のコーティングを行い、第一層被覆を行った。

得られた第一層コーティング済み顆粒 3 0 0 部に対し、第二層用コーティング液組成として、AEA 5 部、ポリエチレングリコール 2 部、エタノール 4 0 部、塩化メチレン 5 3 部のコーティング液を用いて、常法に従い固形分として 6 0 部をコーティングし第二層被覆を行った。

得られた第二層コーティング済み顆粒300部に対し、第一層と同様のコーティング液を用いて、固形分として60部をコーティングし、L-アスコルビン酸の大腸送達顆粒製剤を得た。

〔実施例-2〕

- 5        実施例-1で得た素顆粒300部に対し、コーティング液組成として、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS) 10部、クエン酸トリエチル4部、純水86部のコーティング液を用いて、常法に従い固形分として60部相当のコーティングを行い第一層被覆を行った。第二層、第三層は実施例-1と同様に行った。

〔実施例-3〕

- 15        第一層コーティング液について、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS) 10部、クエン酸トリエチル4部、純水86部のコーティング液を用いて、常法に従い固形分として90部相当のコーティングを行い、第一層被覆を行った。以下、第二層、第三層は実施例-1と同様に行った。

〔実施例-4(インドメタシンの大腸送達顆粒製剤)〕

- 20        インドメタシン10部、乳糖50部、クエン酸20部、結晶セルロース15部、ヒドロキシプロピルセルロース5部を混合した後、水を加えて練合し、次いでφ0.8mmネットを装着した円筒式顆粒機により顆粒化し、乾燥した。

- 25        得られた乾燥顆粒300部を用い、実施例-3と同様の方法により、第一層、第二層、第三層のコーティングを行い、インドメタシン大腸送達製剤を得た。

## 〔実施例－５（サラゾスルファピリジンの大腸送達顆粒製剤）〕

サラゾスルファピリジン 50 部、低置換度ヒドロキシプロピ  
ルセルロース 10 部、酒石酸 20 部、結晶セルロース 5 部、ト  
ウモロコシデンプン 10 部、ヒドロキシプロピルセルロース 5  
5 部を混合した後、水を加えて練合し、次いで  $\phi$  1.0 mm ネットを  
装着した円筒式顆粒機により顆粒化し、乾燥した。

得られた乾燥顆粒 300 部を用い、実施例－３と同様の方法  
により、第一層、第二層、第三層のコーティングを行い、サラ  
ゾスルファピリジンの大腸送達製剤を得た。

## 10 〔実施例－６（プレドニゾン大腸送達製剤・錠剤）〕

プレドニゾン 25 部、乳糖 25 部、結晶セルロース 20 部、  
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 25 部、ヒドロキシブ  
ロピルセルロース 5 部を混合し、水を加えて練合し、スビード  
ミル処理によって、顆粒を製造し、乾燥した。この乾燥物 99  
15 部に対してステアリン酸マグネシウム 1 部を加えて混合した後、  
常法により一錠重量 200 mg の錠剤を製造した。この錠剤  
300 部に対して、第一層コーティング液組成として、ヒドロ  
キシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-55) 7 部、  
精製セラック 0.7 部、アセチル化モノグリセライド 0.7 部、塩  
20 化メチレン 45.8 部、エタノール 45.8 部を用いて、常法に従  
い固形分として 7.5 部相当のコーティングを行った。

得られた第一層コーティング済み錠剤 300 部に対し、第二  
層用コーティング液としてジメチルアミノエチルメタクリレー  
ト－メチルメタクリレート共重合体（オイドラギット E・30D）  
25 を用い、固形分として 6.0 部相当のコーティングを行った。

得られた第二層コーティング済み錠剤300部に対し、第三層用コーティング液としてメチルメタクリル酸-メタクリル酸共重合体(オイドラギットL-30D 55)を用いて、固形分として6.0部相当のコーティングを行った。

5      [実施例-7(プレドニゾン大腸送達製剤・錠剤)]

プレドニゾン25部の代わりにプレドニゾン10部およびクエン酸15部を用いて、実施例-6と同一の操作を経て錠剤を得た。

[実施例-8(L-アスコルビン酸の大腸送達システム・錠剤)]

10      L-アスコルビン酸92.7部に対し、ヒドロキシプロピルセルロース5重量部%、タルク30重量部%を含むエタノール懸濁液を固形分として7.3部相当となるように加え練合し、破碎造粒機を用いて顆粒化後乾燥し、錠用顆粒末を得た。

得られた錠用顆粒65部、結晶セルロース24.5部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース10部、ステアリン酸マグネシウム0.5部を加えて混合した後、常法により、一錠重量165mgの錠剤を製造した。

得られた錠剤400部に対し、コーティング液組成としてヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP:HP-55)3部、ポリエチレングリコール(PEG-6000)0.6部、エタノール40部、塩化メチレン56.4部を用いて常法に従い、固形分として3.5重量部%相当のコーティングを行い、第一層被覆錠を得た。第一層被覆錠400部に対し、第二層用コーティング液組成として、ポリビニルアセテートジエチルアミノアセテート(AEA)3部、タルク3部、PEG-6000 0.6部、

20

25

ステアリン酸 0.6 部、エタノール 40 部、塩化メチレン 52.8 部のコーティング液を用いて、常法に従い固形分として 2 重量部%をコーティングし、第二層被覆錠を得た。

同様の方法にて第二層固形分として 4 重量部%、および 6 重量部%の第二層被覆錠を得た。

これら三種類の第二層被覆錠、各々 400 部に対しそれぞれコーティング液組成として HP-553 部、PEG-6000 0.6 部、ステアリン酸 0.6 部、エタノール 40 部、塩化メチレン 55.8 部のコーティング液を用いて、常法に従い固形分として 6 重量部%相当をコーティングし、L-アスコルビン酸の大腸送達システムを得た。

〔実施例-9 (サラゾスルファピリジンの大腸送達システム・錠剤)〕

サラゾスルファピリジン 30 部、酒石酸 20 部、結晶セルロース 20 部、乳糖 24.5 部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH-31) 5 部、ステアリン酸マグネシウム 0.5 部を加えて混合した後、常法により、一錠重量 200 mg の錠剤を製造した。この錠剤 400 部に対してコーティング液組成として、HPMCP (HP-55) 2.75 部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC:TC-5) 0.25 部、PEG-6000 0.6 部、エタノール 40 部、塩化メチレン 56.4 部のコーティング液を用いて、常法に従い、固形分として 4.5 重量部%相当のコーティングを行い、第二層被覆錠を得た。

第三層は、実施例-8と同様な方法にて行い、サラゾスルファピリジンの大腸送達システムを得た。

〔実施例－１０（エリスロポエチン経口投与製剤・カプセル剤）〕

エリスロポエチン 0.01% を含む中鎖脂肪酸トリグリセリ  
ド(MCT)溶液 150 mg を 4 号ハードゼラチンカプセルに充  
填後、嚙合部をシールし、エリスロポエチンの液体充填カプセル  
5 (以下カプセルという。)を得た。

カプセル 400 g を遠心造粒機に入れ回転させながら、HPC  
－L5 重量部%を含有する 80%エタノール液をスプレーしな  
がら、結晶セルロース 50 部、クエン酸 50 部の混合末をカプ  
セル重量に対して 20 重量部%添加して、カプセル表面上に被  
覆乾燥することによって第 3 図 E に示すカプセルを得た。  
10

得られた酸被覆カプセルを用いて、実施例－９と同様にして、  
エリスロポエチンの腸内適所放出システムを得た。

〔実施例－１１（rG-CSF 経口投与製剤・カプセル剤）〕

rG-CSF を 0.1% 含む MCT 溶液 150 mg を 4 号ハード  
ゼラチンカプセルに充填後、嚙合部をシールし、rG-CSF の  
液体充填カプセルを得た。  
15

以下、実施例－１０と同様にして、rG-CSF の腸内適所放  
出システムを得た。

〔実験例－１〕

実施例－１，２および３で得られた顆粒剤 A，B および C に  
ついて、第 11 改正日本薬局方に規定される溶出試験法第 2 法  
(パドル法)による溶出試験を行った。試験液 900 ml、温度  
37 ± 0.5 °C、パドル回転数 100 rpm、試料量 1.0 g の条件で  
実施し、経時的に試験液をサンプリングし試験液中の L－アス  
コルビン酸を定量することによって、溶出率を算出した。試験  
25

液は下記の組成を有する日局第 1 液および第 2 液を用いた。

日局第 1 液：塩化ナトリウム 2.0 g に希塩酸 24.0 ml 及び水を  
加えて溶かし、1000 ml としたもの。

日局第 2 液：0.2 M リン酸二水素カリウム試験 250 ml に、

5 0.2 M 水酸化ナトリウム試液 118 ml 及び水を加  
えて 1000 ml としたもの。

その結果を第 1 表並びに第 4 図及び第 5 図に示す。尚、実施例  
- 1 と同様にして第一層コーティングを施した顆粒剤を調製し、  
これを比較例とした。尚、第 1 表並びに第 4 図及び第 5 図にお  
10 いて、(A) は前記実施例 - 1 を、(B) は実施例 - 2 を、(C) は  
実施例 - 3 を示す。

第 1 表

|    |     |               |                |                |          |
|----|-----|---------------|----------------|----------------|----------|
| 15 | 試料  | 2 時間での<br>溶出率 | 50% 溶<br>出 時 間 | 80% 溶<br>出 時 間 | Lag Time |
|    | A   | 60 %          | 100 分          | 160 分          | 45 分     |
|    | B   | 25 %          | 155 分          | 240 分          | 75 分     |
|    | C   | 6.5%          | 255 分          | 300 分          | 2 時間     |
| 20 | 比較例 | 100 %         | 15 分           | 20 分           | 5 分      |

〔実験例 - 2〕

実施例 - 8 により得られた 3 種類の錠剤、試料 1, 2, 3 につ  
いて、実験例 - 1 と同様の溶出試験を行った。その結果を第 6  
図に示す (n = 6 の平均)。



## 請 求 の 範 囲

- 1.(a) 主薬成分および薬学的に許容しうる賦形剤からなる核  
(core);
- (b) 腸溶性または水溶性成分からなり、不溶性成分を含んで  
5 いてもよい、核を覆う第一層;
- (c) 核内の1以上の成分と反応して溶解する非腸溶性成分か  
らなる、第一層を覆う第二層;および
- (d) 腸溶性成分からなる、第二層を覆う第三層;  
からなることを特徴とする腸内適所放出経口製剤。
- 10 2. 第二層が主薬成分によって溶解することを特徴とする第1  
項の製剤。
3. 第二層が胃溶性成分からなることを特徴とする第1項の製  
剤。
4. 主薬成分のほかに、第二層を溶解させる添加物質がさらに  
15 核に含まれていることを特徴とする第1項の製剤。
5. 添加物質がpH 1 - 5の酸性成分からなることを特徴とす  
る第4項の製剤。
6. 腸内の所望の箇所で主薬成分が放出するように、添加物質  
の量と第二層の厚みを設定した第4項の製剤。
- 20 7. 腸内の所望の箇所で主薬成分が放出するように、第一層、  
第二層および第三層の厚みを設定した第1項の製剤。
8. 顆粒剤である第1項の製剤。
9. 錠剤である第1項の製剤。
10. 核が主薬成分を含んだカプセルからなることを特徴とする  
25 第1項の製剤。

16

11. 核が、添加物質と賦形剤からなる層で被覆されたカプセルからなることを特徴とする第10項の製剤。

12. 主薬成分が水溶性であり、その水溶液が酸性を示すことを特徴とする第1項の製剤。

5 13. 主薬成分がL-アスコルビン酸であることを特徴とする第1項の製剤。

14. 主薬成分が大腸疾患治療薬であることを特徴とする第1項の製剤。

10

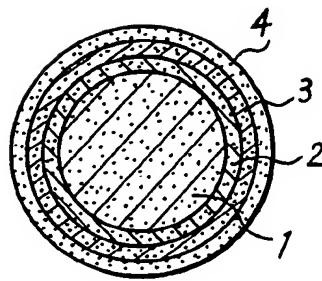
15

20

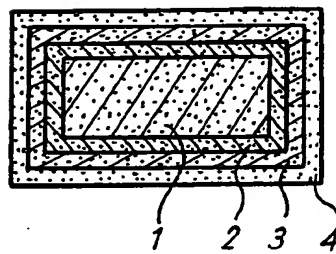
25

1/5

第 1 図



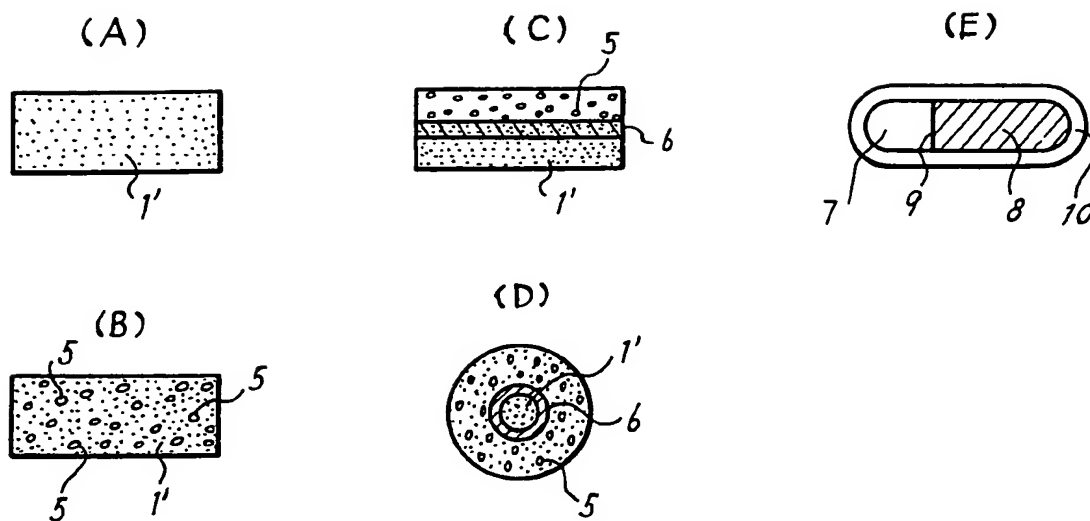
第 2 図



- 1. 核
- 2. 第一層
- 3. 第二層
- 4. 第三層

2/5

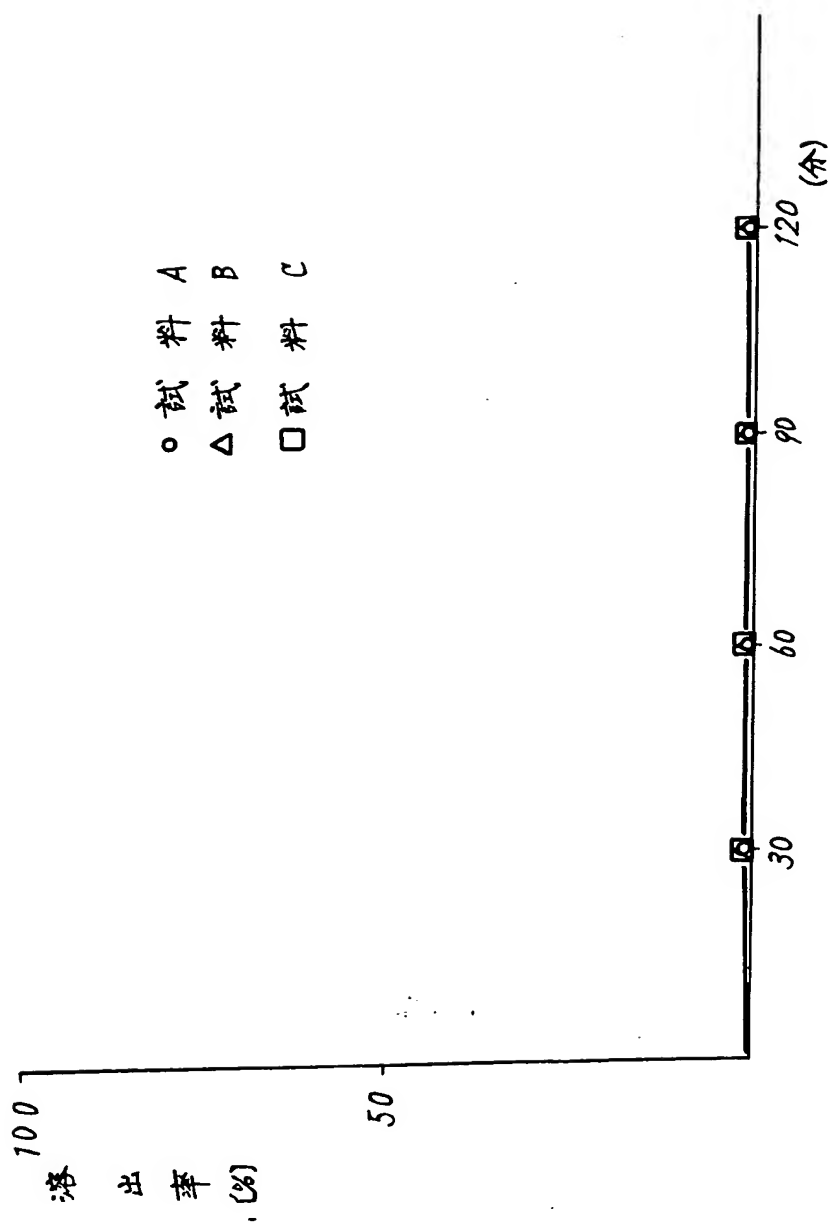
## 第 3 図



- 1' 主薬成分含有層  
 5 添加物質  
 6 隔絶層  
 7 カプセルボディ部  
 8 カプセルキャップ部  
 9 シール部  
 10 添加物質含有層

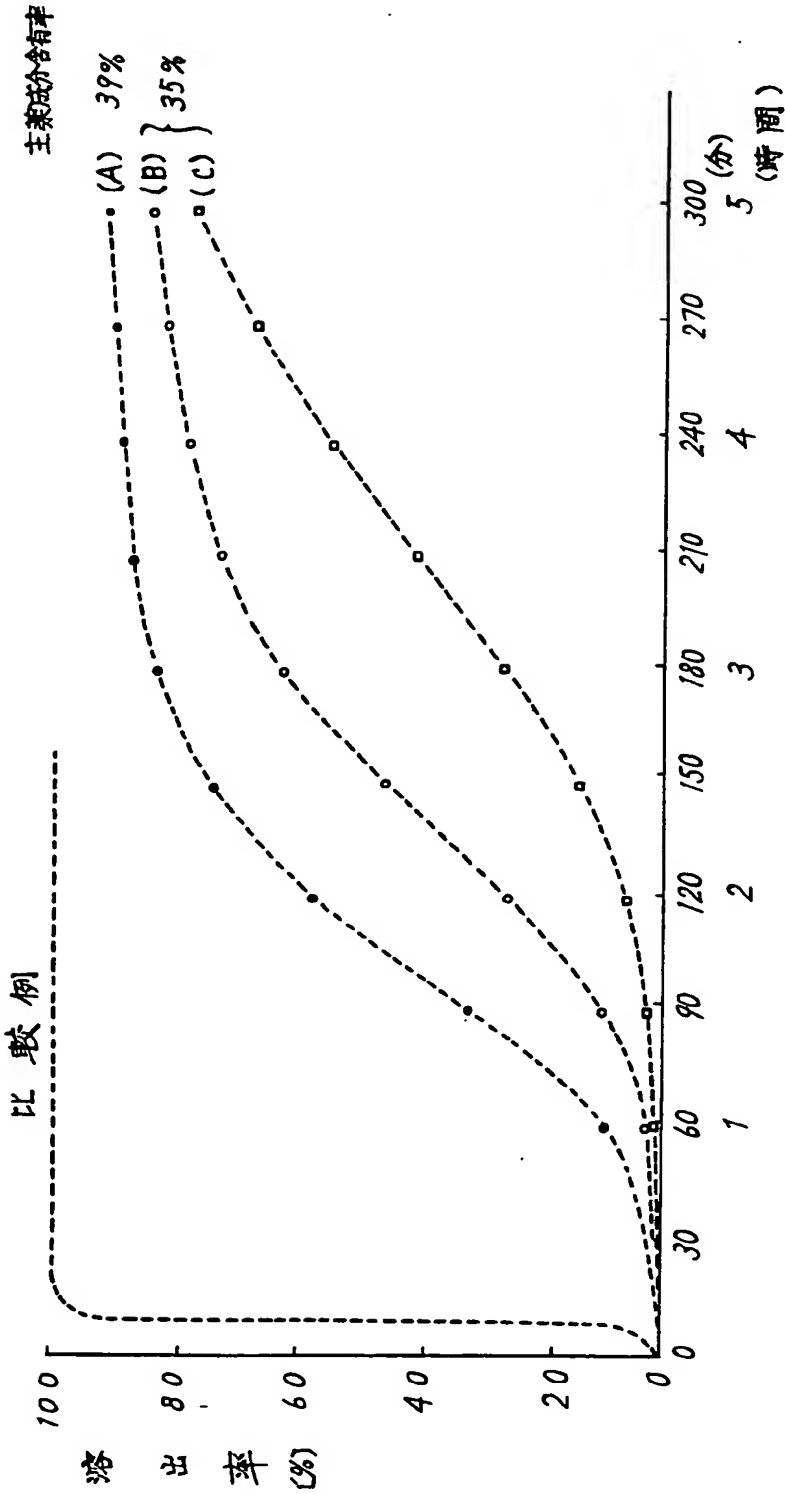
3/5

第4図



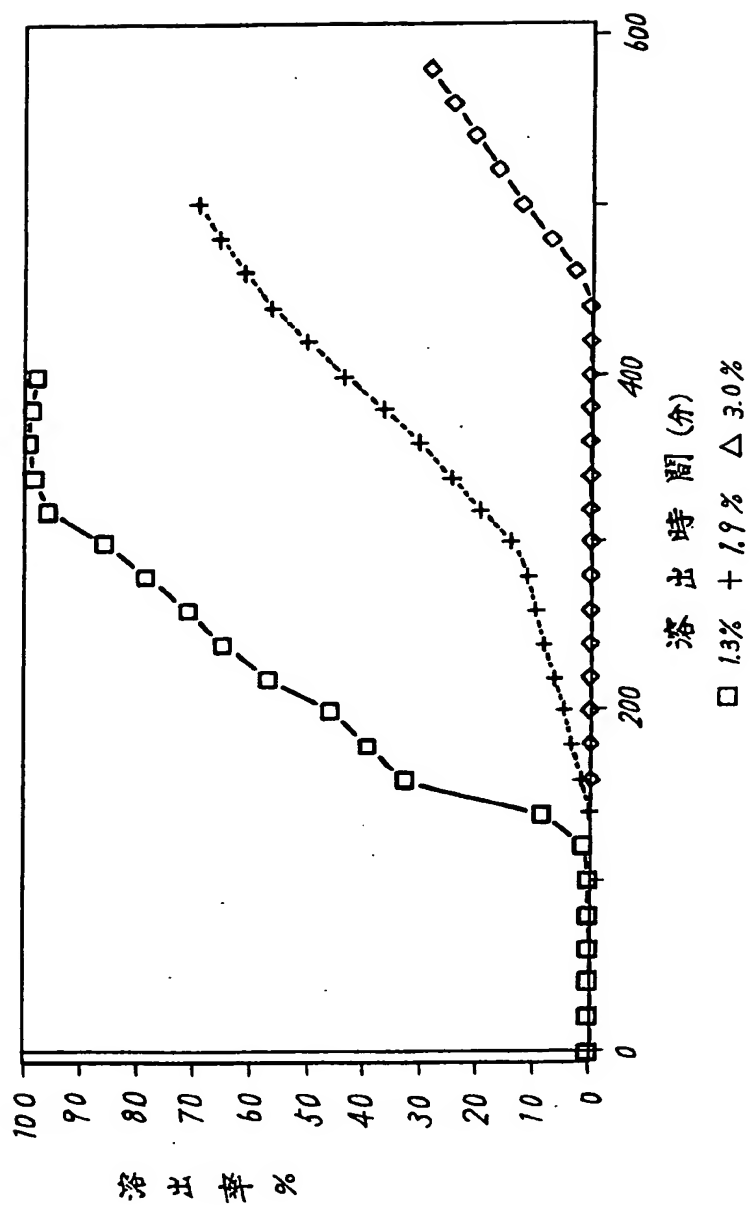
4/5

第 5 図



5/5

第 6 図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP90/00596

|   |  |                                     |
|---|--|-------------------------------------|
| <b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) *  |  |                                     |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC   |  |                                     |
| Int. C1 <sup>5</sup> A61K9/28, 9/52; A61K31/375   |  |                                     |
| <b>II. FIELDS SEARCHED</b>  |  |                                     |
| Minimum Documentation Searched <sup>1</sup>   |  |                                     |
| Classification System   | Classification Symbols   |                                     |
| IPC   | A61K9/22, 9/24, 9/28, 9/52 - 9/64, A61K31/375  |                                     |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *   |  |                                     |
| <b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> *   |  |                                     |
| Category *  | Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>                 | Relevant to Claim No. <sup>13</sup> |
| A   | JP, A, 62-30709<br>(Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>9 February 1987 (09. 02. 87),<br>& GB, A, 8,518,301                 | 1 - 14                              |
| A   | JP, A, 62-258316 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd. and another),<br>10 November 1987 (10. 11. 87)<br>& EP, A, 244,380 | 1 - 14                              |
| <p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> |  |                                     |
| <b>IV. CERTIFICATION</b>  |  |                                     |
| Date of the Actual Completion of the International Search   | Date of Mailing of this International Search Report  |                                     |
| July 4, 1990 (04. 07. 90)   | July 16, 1990 (16. 07. 90)   |                                     |
| International Searching Authority   | Signature of Authorized Officer  |                                     |
| Japanese Patent Office  |  |                                     |



# 国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 90 / 00596

|   |   |               |
|---|---|---------------|
| I. 発明の属する分野の分類  |   |               |
| 国際特許分類 (IPC) <b>Int. C<sup>1</sup></b><br><b>A61K9/28.9/52, A61K31/375</b>  |   |               |
| II. 国際調査を行った分野  |   |               |
| 調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料   |   |               |
| 分 類 体 系   | 分 類 記 号   |               |
| <b>IPC</b>  | <b>A61K9/22.9/24.9/28.9/52-9/64,</b><br><b>A61K31/375</b>   |               |
| 最小限資料以外の資料で調査を行ったもの   |   |               |
| III. 関連する技術に関する文献   |   |               |
| 引用文献の<br>注<br>カテゴリー   | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 請求の範囲の番号      |
| <b>A</b>  | <b>JP, A. 62-30709 (藤沢薬品工業株式会社),</b><br><b>9. 2月. 1987 (09. 02. 87),</b><br><b>&amp;GB, A, 8,518,301</b>    | <b>1-14</b>   |
| <b>A</b>  | <b>JP, A. 62-258316 (吉富製薬株式会社 他1名),</b><br><b>10. 11月. 1987 (10. 11. 87),</b><br><b>&amp;EP, A, 244,380</b> | <b>1-14</b>   |
| <p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に及ぼす文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p> |   |               |
| IV. 認 証   |   |               |
| 国際調査を完了した日  | 国際調査報告の発送日  |               |
| <b>04. 07. 90</b>   | <b>16. 07. 90</b>   |               |
| 国際調査機関  | 権限のある職員   |               |
| <b>日本国特許庁 (ISA/JP)</b>  | <b>特許庁審査官</b>   | <b>407624</b> |
|   | <b>種 村 慈 樹</b>  |               |

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**